

⑫ 公開特許公報(A) 平2-157221

⑤Int. Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号 ⑬公開 平成2年(1990)6月18日
 A 61 K 9/127 L 7624-4C
 45/08 8829-4C
 // A 61 K 31/12 ABN 7330-4C
 31/415 AED 7475-4C
 31/44 7375-4C
 31/55 7375-4C

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全4頁)

⑭発明の名称 リビッドマイクロスフェアー及びそれを含む血管障害治療薬

⑯特 願 昭63-309708

⑰出 願 昭63(1988)12月7日

⑱発明者 五十嵐 理 慧 神奈川県川崎市多摩区南生田3-3-12
 ⑱発明者 中 川 武 正 埼玉県朝霞市溝沼6-19-37
 ⑱発明者 星 恵 子 神奈川県横浜市緑区美しが丘2-7-5
 ⑱発明者 武 永 美 津 子 神奈川県川崎市宮前区菅生2-30-1
 ⑱発明者 水 島 裕 東京都世田谷区代田4-25-20
 ⑲出 願 人 水 島 裕 東京都世田谷区代田4-25-20

明 細 書

1. 発明の名称

リビッドマイクロスフェアー及びそれを含む
血管障害治療薬

2. 特許請求の範囲

(1) 親油性の血管障害治療薬を含有したリビッドマイクロスフェアー。

(2) 血管障害治療薬が、親油性のプロスタグランディン拮抗剤、ロイコトリエン拮抗剤、トロンボキサン拮抗剤、プロスタグランディン合成酵素阻害物質、ロイコトリエン合成酵素阻害物質、トロンボキサン合成酵素阻害物質及びPAF拮抗剤よりなる群から選ばれる請求項1記載のリビッドマイクロスフェアー。

(3) 血管障害治療薬がエチル 3-[4-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]プロペノエート; 2-(12-ヒドロキシデカ-5, 10-ジビニル)-3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンソキノン; 3-イソブチル-イソプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジンまたはテトラヒ

ドロ-1H-1, 4-ジアゼピン-1, 4(5H)-ジプロパノールビス(3, 4, 5-トリメトキシベンゾエート)である請求項1記載のリビッドマイクロスフェアー。

(4) 親油性の血管障害治療薬を含有したリビッドマイクロスフェアーを含む血管障害治療薬。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、リビッドマイクロスフェアー及び血管障害治療薬に関する。

〔従来の技術〕

最近、種々の疾患におけるプロスタノイド関連物質の関与がわかってきている。例えば、ロイコトリエンと痛風、感染、喘息との関連、トロンボキサンと心筋梗塞、脳梗塞との関連を挙げることができる。そして、これら物質の臨床への応用が盛んに試みられている。それ故、プロスタノイド関連物質を用いる療法は、臨床において、将来かなり行われることになり、プロスタノイド関連物質は、重要な薬物となることになるものと思われる。

る。

しかし、プロスタノイドは、オータコイドの典型的なものであり、プロスタノイド関連物質による療法では、オータコイドとしての特性や化学的性質を考慮に入れたドラッグ・デリバリー・システムが必要になる。

一方、大豆油とレシチンとから得られる平均直径が約0.2 μ mのリピッドマイクロスフェア（以下LMとする）は、ヒト及び動物の体内の細胞内系例えば肝臓及び脾臓の他に、炎症部位、ある種の癌組織に移行することが見いだされ、抗炎症剤などのターゲット療法に応用されてきた〔水島裕ら、「最近医学」40（9）、1806-1813（1985）並びに水島裕ら、「感染・炎症・免疫」17（1）、90-95（1987）〕。そして、ステロイド、非ステロイド性抗炎症剤、PGE₂またはPGI₂を封入したLM製剤は、LMのターゲットティング効果により、いずれも既に臨床試験において優れた効果を挙げている。

〔発明の概要〕

ン拮抗剤、プロスタグランディン合成酵素阻害物質、ロイコトリエン合成酵素阻害物質、トロンボキサン合成酵素阻害物質及びPAF拮抗剤がそれらである。さらに具体的に挙げれば、エチル 3-[4-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]プロペノエート（トロンボキサン合成酵素阻害薬）；2-(12-ヒドロキシデカ-5,10-ジビニル)-3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン（リボキシゲナーゼ阻害薬）；3-イソブチル-イソプロピルピラゾロ[1,5-e]ピリジン（PAF拮抗剤）またはテトラヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1,4(5H)-ジプロパノールビス(3,4,5-トリメトキシベンゾエート)（抗血小板・血流増加作用物質）である。本発明では、前述のLMの製造時に、予備乳化する前の原料にこれら薬物を加え、予備乳化を行うことにより、目的とするLMを得ることができる。この際、薬物の含有量は、用いられる化合物により異なるが、例えば約0.1~20 μ g/mlの範囲であり、得られるLMの平均粒径は、

本発明者らは、LMがヒト及び動物の炎症障害血管部位に集積するので、これを利用すれば、前述のプロスタノイド関連物質さらにPAF拮抗剤などの血管障害治療薬を含有したLMが臨床上有用であることを見いだした。

即ち、本発明は、親油性の血管障害治療薬を含有したLM並びに該LMを含む血管障害治療薬に関する。

本発明で用いられるLMは、既に明らかになっている方法またはそれに準じて製造されるが、例えば大豆油10g、卵黄レシチン1.2g（ホスファチジルエタノールアミンを少量含む）を予備乳化し、グリセロール2.21g、蒸留水を加えて全量を10mlとして、さらに乳化した後、マントン・ゴーウリン・ホモゲナイザーにより乳剤とし、その後滅菌処理をする。

本発明に用いられる親油性の血管障害治療薬としては、種々のものが挙げられるが、例えば以下のものが示される。親油性のプロスタグランディン拮抗剤、ロイコトリエン拮抗剤、トロンボキサ

約200~350nmの範囲にある。

本発明のLMは、血管障害治療薬として用いられる。その投与方法は、LM製剤について従来用いられている投与方法によるが、例えば静脈注射による。用量は、含有された薬物が従来用いられてきた用量よりもかなり少ない量例えば10分の1ないし100分の1程度の量で十分な効果を挙げることができる。これは、本発明の優れた効果の一つということができる。また、母性は、LMそれ自体に毒性がないため、使用された薬物が有するそれ以上を越えない。

本発明では、血管障害治療薬をLMに含有させることにより、LMのターゲットティング効果によって薬物を局所に送達することが可能になり、薬物の有する効果を十分に発揮することでき、さらに薬物の半減期を増大することもできる。また、LM製剤化により、静脈注射用剤としての適用も可能にすることができる。

〔実施例〕

次に、実施例を示す。

実施例 1

大豆油 10 g、卵黄レシチン 1.2 g に、エチル 3-[4-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]プロペノエート 30 mg を加えて予備乳化し、次にグリセロール 2.21 g 及び蒸留水を加えて全量を 10 ml とした。さらに乳化し、マントン・ゴーリン・ホモゲナイザーにより乳剤とした後、エチル 3-[4-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]プロペノエートを 3 mg/ml 含有する LM を得た。

実施例 2

大豆油 10 g、卵黄レシチン 1.2 g に、2-(12-ヒドロキシデカ-5,10-ジビニル)-3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン 50 mg を加えて予備乳化し、次にグリセロール 2.21 g 及び蒸留水を加えて全量を 10 ml とした。さらに乳化し、マントン・ゴーリン・ホモゲナイザーにより乳剤とした後、2-(12-ヒドロキシデカ-5,10-ジビニル)-3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノンを

5-トリメトキシベンゾエート)を 5 mg/ml 含有した LM を得ることができた。

実施例 5

モルモット(1群3頭)を2群用い、それぞれに PAF を 0.3 μ g/kg の量で静脈投与した。1群を対照群として用い、他の群に実施例1で得られた LM を体重 1 kg 当たり 0.5 ml の量で静脈投与した。PAF 投与により生じる一過性の血圧上昇作用に対する抑制作用は、以下の通りである。

血圧の変化 (mmHg)		
投与後の時間 (秒)	対照群	LM 投与群
0	0	0
20	+ 4	- 1
30	+ 28	- 3
60	+ 41	- 13
120	+ 7	- 23
180	- 8	- 25
240	- 14	- 26
300	- 18	- 27
特許出願人	水 島 裕	

5 mg/ml 含有した LM を得た。

実施例 3

大豆油 10 g、卵黄レシチン 1.2 g に、3-イソブチリル-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン 50 mg を加えて予備乳化し、次にグリセロール 2.21 g 及び蒸留水を加えて全量を 10 ml とした。さらに乳化し、マントン・ゴーリン・ホモゲナイザーにより乳剤とした後、3-イソブチリル-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジンを 5 mg/ml 含有した LM を得た。

実施例 4

大豆油 10 g、卵黄レシチン 1.2 g に、テトラヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1,4(5H)-ジプロパノールビス(3,4,5-トリメトキシベンゾエート) 50 mg を加えて予備乳化し、次にグリセロール 2.21 g 及び蒸留水を加えて全量を 10 ml とした。さらに乳化し、マントン・ゴーリン・ホモゲナイザーにより乳剤とした後、テトラヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1,4(5H)-ジプロパノールビス(3,4

手続補正書 (自 発)

補

昭和63年12月2/日

特許庁長官 吉田文毅 殿

63-309708

1 事件の表示 昭和63年12月7日提出の特許願

2 発明の名称

リビッドマイクロスフェア及びそれを含む血管障害治療薬

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都世田谷区代田4-25-20 (〒155)

氏名

水

島

裕

4 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

方式 (補正)



5. 補正の内容

- (1) 明細書4ページ11行の「大豆油.....
1. 2 g」を「大豆油1 g、卵黄レシチン0. 1 2
g」に訂正する。
- (2) 同4ページ13行の「2. 2 1 g」を
「0. 2 2 1 g」に訂正する。
- (3) 同7ページ2行及び12行の「大豆油.....
1. 2 g」を「大豆油1 g、卵黄レシチン0. 1 2
g」に訂正する。
- (4) 同7ページ5行及び16行の「2. 2 1
g」を「0. 2 2 1 g」に訂正する。
- (5) 同8ページ3行及び12行の「大豆油.....
1. 2 g」を「大豆油1 g、卵黄レシチン0. 1 2
g」に訂正する。
- (6) 同8ページ6行及び16行の「2. 2 1
g」を「0. 2 2 1 g」に訂正する。

以上

DERWENT-ACC-NO: 1990-228673

DERWENT-WEEK: 199030

COPYRIGHT 2006 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Treating blood vessel disorders - with
lipophilic
drug(s) in lipid microspheres

PATENT-ASSIGNEE: MIZUSHIMA H[MIZUI]

PRIORITY-DATA: 1988JP-0309708 (December 7, 1988)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE
PAGES MAIN-IPC		
JP 02157221 A	June 18, 1990	N/A
000 N/A		

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
APPL-DATE		
JP 02157221A	N/A	1988JP-0309708
December 7, 1988		

INT-CL (IPC): A61K009/12, A61K031/41 , A61K045/08

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 02157221A

BASIC-ABSTRACT:

Microspheres contain lipophilic cpds. (I) for treating blood vessel diseases.

(I) are pref. lipophilic prostaglandin antagonists, leukotriene antagonists, thomboxane antagonists, prostaglandin synthetase inhibitors, leukotriene

synthetase inhibitors, thromboxane synthetase inhibitors, and platelet

activating factor (PAF) antagonists, e.g. Et 3-(4-(1-imidazolylmethyl) phenyl)

propenoate (thromboxane synthetase inhibitor) (I),

2-(12-hydroxydodeca-5,10-divinyl- 3,5,6-trimethyl-1,4-ben- zoquinone (lipoxygenase inhibitor), 3-isobutryl-isopropylpyrrazold (1,5-a)pyridine (PAF

antagonist), and tetrahydro-1H-1,4-diazepine- 1,4(5H)-dipropanol bis(3,4,5-trimethoxybenzoate) (anti platelet and blood stream

enhancing agent).

(I) are added to lipid microsphere-forming materials such as soy beam oil and lecithin and subjected to preliminary emulsification and then to emulsification to prep. are then lipid microspheres, using e.g. 0.1-20 mg/ml, (I). The ave. article size of the microspheres obtained is 200nm - 300nm. As low as one tenth- to hundredth-fold dose as compared to the hitherto used doses can exert enough efficacy in the present pharmaceutical form.

USE/ADVANTAGE - The liq. microspheres enables the substances to reach, by the targeting effect, local lesions where the effect can be exerted fully. The half life of the remedies is increased the the remedies can be injected.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS: TREAT BLOOD VESSEL DISORDER LIPOPHILIC DRUG LIPID MICROSPHERE

DERWENT-CLASS: B05 B07

CPI-CODES: B06-D07; B07-D09; B07-D13; B12-G01; B12-H02; B12-M02; B12-M11E;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M1 *05*
Fragmentation Code
M423 M431 M782 M903 R033 V780
Registry Numbers
1327U 0502U

Chemical Indexing M2 *01*
Fragmentation Code
F011 F521 G013 G100 H1 H181 H2 H201 H7 H721
J0 J011 J2 J271 M210 M212 M272 M281 M311 M312
M321 M332 M342 M372 M373 M391 M413 M431 M510 M521
M531 M540 M782 M903 M904 P616 R033 V818
Specfic Compounds
19975M
Registry Numbers
1327U 0502U

Chemical Indexing M2 *02*

Fragmentation Code

G022 G024 G221 H4 H401 H481 H7 H722 H8 K0
L9 L951 M210 M211 M240 M283 M316 M321 M333 M342
M373 M391 M414 M431 M510 M520 M531 M540 M782 M903
M904 P616 R033 V811

Specific Compounds

19980M

Registry Numbers

1327U 0502U

Chemical Indexing M2 *03*

Fragmentation Code

F011 F014 F560 G017 G019 G100 H1 H182 H2 H202
H5 H543 H8 J0 J012 J2 J232 M210 M211 M272
M283 M313 M322 M332 M342 M383 M392 M413 M431 M510
M521 M532 M540 M782 M903 M904 P813 R033

Ring Index

00347

Specific Compounds

03765M

Registry Numbers

1327U 0502U

Chemical Indexing M2 *04*

Fragmentation Code

B415 B701 B713 B720 B815 B831 H1 H181 H721 H722
J0 J012 J2 J272 K0 L7 L722 M210 M211 M225
M231 M262 M273 M282 M283 M312 M313 M321 M332 M342
M343 M383 M392 M411 M431 M510 M520 M530 M540 M620
M782 M903 M904 M910 R033 V0 V771

Specific Compounds

01833M

Registry Numbers

1327U 0502U

Chemical Indexing M2 *07*

Fragmentation Code

D013 D790 J5 J581 M210 M213 M232 M240 M262 M281
M320 M412 M431 M511 M520 M530 M540 M782 M903 M904
R033

Ring Index

01199

Specific Compounds

09299M

Registry Numbers

1327U 0502U

Chemical Indexing M6 *06*

Fragmentation Code

M903 P616 R033 R111 R813

Registry Numbers
1327U 0502U

UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: 1833U

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1990-098884